

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 07-165724

(43)Date of publication of application : 27.06.1995

(51)Int.Cl.

C07D231/12
A61K 31/415

(21)Application number : 05-311690

(71)Applicant : NKK CORP

(22)Date of filing : 13.12.1993

(72)Inventor : HIBINO SATOSHI
YAMADA MASASHI
SAWAMURA SHINICHI

(54) PYRAZOLE DERIVATIVE AND ANTICOAGULANT

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a new pyrazole derivative useful as an anticoagulant and further an active ingredient for other medicines and agrochemicals.

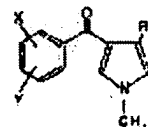
CONSTITUTION: A compound of formula I or formula II

(R₁ is an alkyl, an alkoxy or phenyl which may be replaced with a halogen; X and Y are both an alkyl, an alkoxy or a halogen) such as 4-(4-bromobenzoyl)-5-(4-bromophenyl)-1-methylpyrazole. This compound is

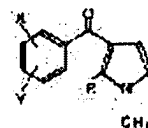
obtained by reacting a 1,3-propanedione derivative of formula III with N,N-dimethylformamidodimethyl acetal to give a compound of formula IV, separating, purifying and reacting the compound of formula IV with

methylhydrazine in a solvent such as ethanol. The

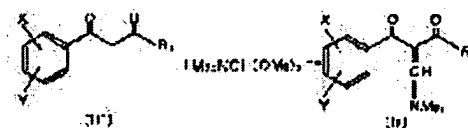
compounds of formula I and formula II have inhibitory action on blood coagulation and is effective for treating and preventing arteriosclerosis, cerebral infarction pulmonary infarction, thrombosis, etc.



I



II



III

IV

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of

rejection]

[Kind of final disposal of application other than
the examiner's decision of rejection or
application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 231/12	C			
A 6 1 K 31/415	A C B			

審査請求 未請求 請求項の数2 O L (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願平5-311690

(22) 出願日 平成5年(1993)12月13日

(71) 出願人 000004123

日本鋼管株式会社

東京都千代田区丸の内一丁目1番2号

(72) 発明者 日比野 俐

広島県福山市久松台2丁目7-15

(72) 発明者 山田 昌司

東京都千代田区丸の内一丁目1番2号 日

本鋼管株式会社内

(72) 発明者 沢村 信一

東京都千代田区丸の内一丁目1番2号 日

本鋼管株式会社内

(74) 代理人 弁理士 田中 政浩

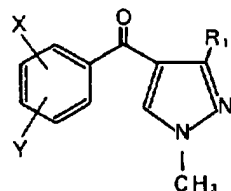
(54) 【発明の名称】 ピラゾール誘導体及び血液凝固阻害剤

(57) 【要約】

【目的】 血液凝固阻害作用のある新規なピラゾール誘導体を提供し、それによって血液凝固阻害剤として使用しうる薬剤の選択範囲を拡張し、さらに新たな生理活性物質としての利用可能性をも提供する。

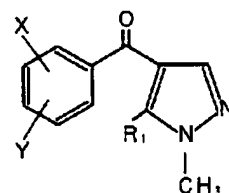
【構成】 下記の一般式【I】または【II】で表わされるピラゾール誘導体

【化1】



(I)

【化2】



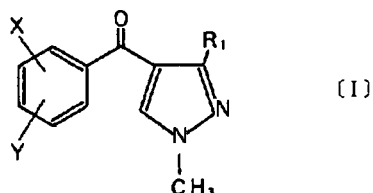
(II)

R₁はアルキル基、アルコキシ基またはハロゲン原子で水素原子が置換されてもよいフェニル基であり、XおよびYは、同じかまたは異なって、水素原子、アルキル基、アルコキシ基またはハロゲン原子を示す。と、該ピラゾール誘導体を含有する血液凝固阻害剤。

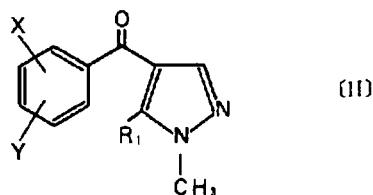
【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記の一般式〔I〕または〔II〕で表わされるピラゾール誘導体

【化1】



【化2】



R₁はアルキル基、アルコキシ基またはハロゲン原子で水素原子が置換されてもよいフェニル基であり、XおよびYは、同じかまたは異なって、水素原子、アルキル基、アルコキシ基またはハロゲン原子を示す。

【請求項2】 請求項1記載の一般式〔I〕または〔II〕で表わされるピラゾール誘導体を含有することを特徴とする血液凝固阻害剤

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、新規なピラゾール誘導体およびそれを用いた血液凝固阻害剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 これまで、ピラゾール誘導体の作用、用途としては、1, 3-ジアルキル-5-アミノ-4-アロイル誘導体の中枢神経鎮静作用がJ. Med. Chem. 27(1) 1396-1400 (1984) に報告されている。また、1, 3-ジアルキル-5-アルコキシ-4-アロイル誘導体の除草剤としての用途が特開昭55-113706号公報に開示され、マメ中の殺ダニ剤としての用途が特開昭54-84032号公報に、そして解熱、鎮痛、抗炎症、筋弛緩作用が特開昭49-101373号公報に開示されている。しかしながら、血液凝固阻害作用のあるピラゾール誘導体はまだ知られていない。従来、ルチン、ケルセチン等のフラボノイド誘導体には、抗トロンビン様の整理活性を有し、血液凝固阻害作用があること（特開昭63-203682号）が知られていたが、作用効果は十分に満足する程のものではなかった。

【0003】

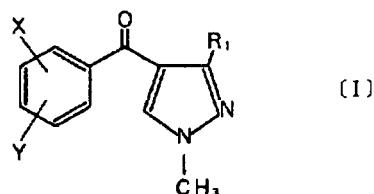
【発明が解決しようとする課題】 本発明の目的は、血液凝固阻害作用のある新規なピラゾール誘導体を提供し、それによって血液凝固阻害剤として使用しうる薬剤の選択範囲を拡張し、さらに新たな生理活性物質としての利用可能性をも提供することにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明は上記目的を達成するべくなされたものであり、下記の一般式〔I〕または〔II〕で表されるピラゾール誘導体

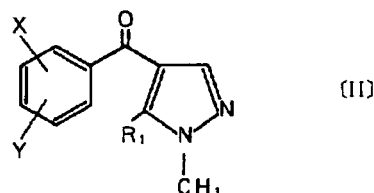
【0005】

【化3】



【0006】

【化4】



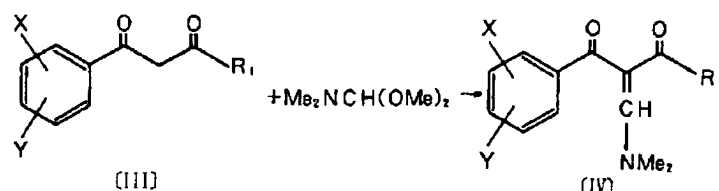
【0007】 R₁はアルキル基、アルコキシ基またはハロゲン原子で水素原子が置換されてもよいフェニル基であり、XおよびYは、同じかまたは異なって、水素原子、アルキル基、アルコキシ基またはハロゲン原子を示す。によってかかる目的を達成したものである。

【0008】 上記ピラゾール誘導体のR₁のフェニル基はその水素原子の1以上、好ましくは1つまたは2つの水素原子がアルキル基、アルコキシ基またはハロゲン原子で置換されていてもよい。アルキル基の炭素数は1～12程度、好ましくは1～4程度であり、直鎖状のほか分岐状であってもよい。具体例としてはメチル基等を挙げることができる。アルコキシ基のアルキル部分の炭素数は1～12程度、好ましくは1～4程度である。具体例としてはメトキシ基、エトキシ基、ブトキシ基等を挙げることができる。ハロゲン原子は臭素、塩素、フッ素、ヨウ素等である。アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子の置換位置はオルト、メタ、パラのいずれであってもよい。

【0009】 ピラゾール誘導体のXとYは水素原子、アルキル基、アルコキシ基またはハロゲン原子である。アルキル基の炭素数は1～12程度、好ましくは1～4程度であり、直鎖状のほか分岐状であってもよい。具体例としてはメチル基等を挙げることができる。アルコキシ基のアルキル部分の炭素数は1～12程度、好ましくは1～4程度である。具体例としてはメトキシ基等を挙げることができる。ハロゲン原子は臭素、塩素、フッ素、ヨウ素等である。XとYは同一であってもよく異なってもよい。置換位置はオルト、メタ、パラのいずれであってもよい。

【0010】 本発明のピラゾール誘導体の具体例として

は、例えば、4-(4-プロモベンゾイル)-5-(4-プロモフェニル)-1-メチルピラゾール、4-(4-プロモベンゾイル)-3-(4-プロモフェニル)-1-メチルピラゾール、4-(4-メチルベンゾイル)-5-(4-メチルフェニル)-1-メチルピラゾール、4-(4-メチルベンゾイル)-3-(4-メチルフェニル)-1-メチルピラゾール、4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-5-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-メチルピラゾール、4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-



【0014】一般式〔III〕で表わされる1,3-プロパンジオール誘導体とN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールとの混合比はモル比で1~5程度、好ましくは1.5~2程度が適当である。

【0015】反応温度は、50~110℃程度が好ましく、加熱還流等により反応を進行させるのが好ましい。反応時間は、主に反応温度や使用される1,3-プロパンジオール誘導体の種類により異なるが約2~5時間程度である。

【0016】この反応が終了後、副生する水および残存しているジメチルホルムアミドジメチルアセタール等を

1-メチルピラゾール、等を挙げることができる。

【0011】上記の一般式〔I〕または〔II〕で表わされるピラゾール誘導体は、以下の方法により製造される。

【0012】まず、一般式〔III〕で表わされる1,3-プロパンジオール誘導体とN,N-ジメチルホルムアミドとを反応させて一般式〔IV〕で表わされる化合物を合成する。この化学反応式は、下記の通りである。

【0013】

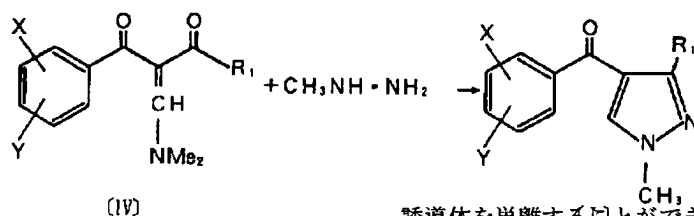
【化5】

必要により減圧留去等の手段により取り除き、一般式〔IV〕で表わされる化合物をカラムクロマトグラフィー等により分離精製する。

【0017】次に、一般式〔IV〕で表わされる化合物と、メチルヒドラジンとを、エタノール等の溶媒中で反応させることにより、一般式〔I〕または〔II〕で表わされるピラゾール誘導体の混合物が得られる。この化学反応式は、以下の通りである。

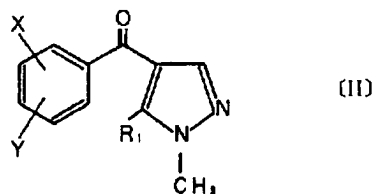
【0018】

【化6】



【0019】

【化7】



【0020】メチルヒドラジンの添加量は一般式〔IV〕で表わされる化合物に対するモル比で1~3程度、好ましくは1~1.5程度が適当である。

【0021】この反応は、室温程度の反応温度でゆっくり進行させればよく、攪拌しつつ混合溶液全体を反応させる。反応時間は温度等により異なるが、約6~10時間程度である。反応終了後、カラムクロマトグラフィー等で分離精製することにより一般式〔I〕で表わされるピラゾール誘導体と一般式〔II〕で表わされるピラゾール

誘導体を単離することができる。

【0022】前記一般式〔I〕および〔II〕で表わされるピラゾール誘導体は血液凝固障害作用を有し、心筋梗塞、脳梗塞、肺塞栓、血栓症等の治療、予防に有効である。このピラゾール誘導体を心筋梗塞、脳梗塞、肺塞栓、血栓症等の治療・予防に使用する場合、投与形態としては特に限定がなく、必要に応じ適宜選択して使用され、錠剤、カプセル剤、顆粒剤等の経口剤、注射剤、坐剤等の非経口剤が挙げられる。

【0023】投与量は、投与対象、投与ルート、症状等によっても異なるが、通常0.1mg~200mg/kg/日であり、これを一日1~5回に分けて投与すればよい。

【0024】

【実施例】

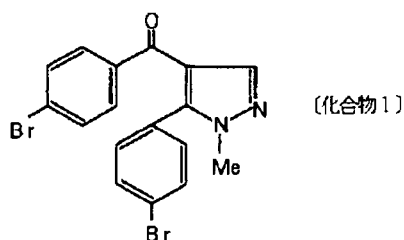
4-(4-プロモベンゾイル)-5-(4-プロモフェニル)-1-メチルピラゾール〔化合物1〕及び4-(4-プロモベンゾイル)-3-(4-プロモフェニル)-1-メチルピラゾール

ル) - 1-メチルピラゾール [化合物2] の調製
N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (6ml) に 1, 3-ジ (4-ブロモフェニル) - 1, 3-プロパンジオン (1.0g) 加え、3時間加熱還流した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィ (溶媒系: 15% 酢酸エチル-ヘキサン) にて分離精製し、1, 3-ジ (4-ブロモフェニル) - 2-ジメチルアミノメチレン-1, 3-プロパンジオン (631mg) を得た。

【0025】さらに、1, 3-ジ (4-ブロモフェニル) - 2-ジメチルアミノメチレン-1, 3-プロパンジオン (0.6g) とメチルヒドラジン (82mg) をエタノール (4ml) 中、室温で8時間攪拌した。反応終了後、シリカゲルカラムクロマトグラフィ (溶媒系: 60% 酢酸エチル-ヘキサン) にて分離し、4- (4-ブロモベンゾイル) - 5- (4-ブロモフェニル) - 1-メチルピラゾール (420mg) 及び 4- (4-ブロモベンゾイル) - 3- (4-ブロモフェニル) - 1-メチルピラゾール (95mg) を得た。

【0026】

【化8】



【0027】4- (4-ブロモベンゾイル) - 5- (4-ブロモフェニル) - 1-メチルピラゾールの分析値
融点; 121~122°C (エーテル) , 白色結晶

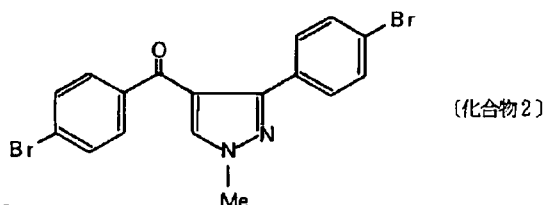
$^1\text{H-NMR}$ δ ppm(CDCl_3) ; 3.71 (3H, S) , 7.17 (2H, d, $J=10\text{Hz}$) , 7.46 (2H, d, $J=10\text{Hz}$) , 7.52 (2H, d, $J=10\text{Hz}$) , 7.54 (2H, d, $J=10\text{Hz}$) , 7.73 (1H, S)

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OBr}_2$; C, 48.60 ; H, 2.88 ; N, 6.67

Found ; C, 48.57 ; H, 2.92 ; N, 6.59

【0028】

【化9】



【0029】4- (4-ブロモベンゾイル) - 3- (4-ブロモフェニル) - 1-メチルピラゾールの分析値
融点; 144~145°C (エーテル/石油エーテル) 、白色結晶

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm(CDCl_3) ; 3.90 (3H, S) , 7.39 (2H, d, $J=10\text{Hz}$) , 7.46 (2H, d, $J=10\text{Hz}$) , 7.49 (2H, d, $J=10\text{Hz}$) , 7.56 (2H, d, $J=10\text{Hz}$) , 7.64 (1H, S)

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OBr}_2$; C, 48.60 ; H, 2.88 ; N, 6.67

Found ; C, 48.62 ; H, 2.85 ; N, 6.70

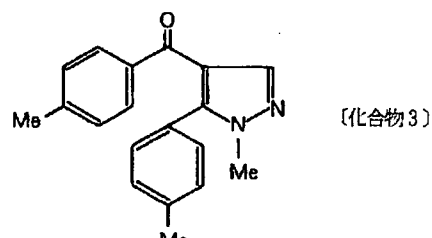
【0030】実施例2

4- (4-メチルベンゾイル) - 5- (4-メチルフェニル) - 1-メチルピラゾール [化合物3] 及び 4- (4-メチルベンゾイル) - 3- (4-メチルフェニル) - 1-メチルピラゾール [化合物4] の調製

実施例1に記載の方法と同様にして、1, 3-ジ (4-メチルフェニル) - 1, 3-プロパンジオンを用い順次反応させて、4- (4-メチルベンゾイル) - 5- (4-メチルフェニル) - 1-メチルピラゾール及び 4- (4-メチルベンゾイル) - 3- (4-メチルフェニル) - 1-メチルピラゾールを得た。

【0031】

【化10】



【0032】4- (4-メチルベンゾイル) - 5- (4-メチルフェニル) - 1-メチルピラゾールの分析値
融点; 101~103°C (エーテル) 、白色結晶

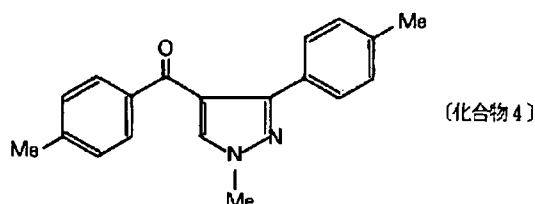
$^1\text{H-NMR}$ δ ppm(CDCl_3) ; 2.39 (6H, S) , 3.82 (3H, S) , 7.19 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$) , 7.24 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$) , 7.25 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$) , 7.69 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$) , 7.83 (1H, S)

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$; C, 78.60 ; H, 6.25 ; N, 9.65

Found ; C, 78.72 ; H, 6.20 ; N, 9.66

【0033】

【化11】



【0034】4- (4-メチルベンゾイル) - 3- (4-メチルフェニル) - 1-メチルピラゾールの分析値
融点; 94~95°C (エーテル/ヘキサン) 、白色結晶

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm(CDCl_3) ; 2.33 (3H, S) , 2.39 (3H, S) , 3.97 (3H, S) , 7.11 (2H, d, $J=8$)

3H z)、7.18(2H, d, J=8.3Hz)、7.54(2H, d, J=8.3Hz)、7.69(2H, d, J=8.3Hz)、7.70(1H, s)

Anal. Calcd for $C_{19}H_{18}N_2O$; C, 78.60; H, 6.25; N, 9.65

Found; C, 78.70; H, 6.24; N, 9.70

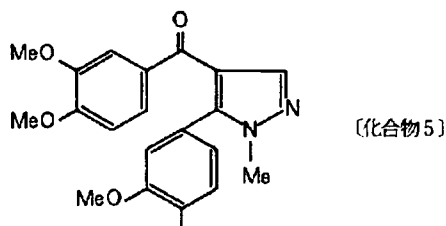
【0035】実施例3

4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-5-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-メチルピラゾール〔化合物5〕及び4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-メチルピラゾール〔化合物6〕の調製

実施例1に記載の方法と同様にして、1,3-ジ(3,4-ジメトキシフェニル)-1,3-プロパンジオンを用い順次反応させて、4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-5-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-メチルピラゾール及び4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-メチルピラゾールを得た。

【0036】

【化12】



【0037】4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-5-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-メチルピラゾールの分析値

融点; 129~131°C (エタノール)、白色結晶

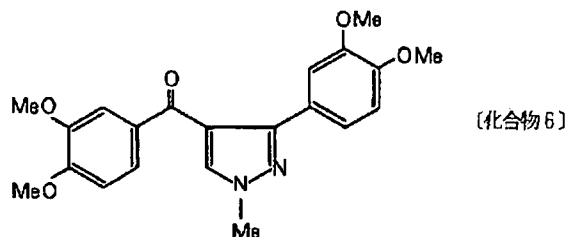
$^1\text{H-NMR}$ δ ppm(CDCl_3); 3.82(3H, s)、3.83(3H, s)、3.86(3H, s)、3.91(3H, s)、4.06(3H, s)、6.78~7.40(6H, m)、7.77(1H, s)

Anal. Calcd for $C_{21}H_{22}N_2O_5$; C, 65.96; H, 5.80; N, 7.33

Found; C, 66.04; H, 5.95; N, 7.21

【0038】

【化13】



【0039】4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-メチルピラ

ゾールの分析値

融点; 137~139°C (クロロホルム/ヘキサン)、白色結晶

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm(CDCl_3); 3.85(3H, s)、3.87(3H, s)、3.88(3H, s)、3.92(3H, s)、3.93(3H, s)、6.80~7.60(6H, m)、7.78(1H, s)

Anal. Calcd for $C_{21}H_{22}N_2O_5$; C, 65.96; H, 5.80; N, 7.33

Found; C, 66.00; H, 5.93; N, 7.30

【0040】実施例4

貧血小板血漿(PPP)の調製

日本白色系ウサギ(雄性、2.5~3.0kg)の頸動脈より採血し、得られた血液9容に対して1容のクエン酸ナトリウム溶液を最終濃度0.38%となるように加えた。これを2900rpmで10分間遠心分離し、貧血小板血漿(PPP)を得た。このPPPを以後の測定に用いた。測定は、バクスター社製のAmekung-Coagulometer(KC-10A)を用いた。

【0041】活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)の測定

PPT90 μ lと試料溶液10 μ l($1 \times 10^{-5}\text{M}$)をサンプルカップに入れAPTT試薬100 μ lを添加し、180秒保温した。その後、20mMの塩化カルシウム溶液を加え凝固までの時間を測定した。試料溶液の代わりに生理食塩水を用いて、測定したものをコントロールとした。試料溶液の血液凝固時間をコントロールの血液凝固時間で除した値を血液凝固時間比(%)で表わした。

血液凝固時間比(%) = 試料溶液の血液凝固時間 / コントロールの血液凝固時間

結果を以下の表に示す。

【0042】

【表1】

実施例	化合物 No.	血液凝固時間比(%)
1	化合物 1	126.8
1	化合物 2	123.6
2	化合物 3	125.5
2	化合物 4	123.6
3	化合物 5	119.1
3	化合物 6	118.5
ルチン	——	100.0
ケルセチン	——	97.2

【0043】

【発明の効果】本発明による前記一般式〔I〕で表わされるピラゾール誘導体は血液凝固阻害作用を有し、心筋梗塞、脳梗塞、肺塞栓、血栓症等の治療、予防に有用である。また、除草剤、殺ダニ剤等の農薬及び解熱剤、鎮痛剤、抗炎症剤、筋弛緩剤、鎮静剤等の医薬の有効成分

として用いることができる。